

**FACULTE DE MEDECINE
PITIE-SALPETRIERE
UNIVERSITE PARIS VI**

ANNEE 1971

THESE

N^o

97

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Joseph BENSIMHON

Né le 22 janvier 1944 à FES (Maroc)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

**SUR L'ETAT ACTUEL DES ASPERGILLOSES
PLEURO-PULMONAIRES**

Président : M. TURIAF, Professeur

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

1947

1948

1949

1950

1951

1952

1953

1954

1955

1956

1957

1958

1959

1960

1961

1962

1963

**FACULTE DE MEDECINE
PITIE-SALPETRIERE
UNIVERSITE PARIS VI**

ANNEE 1971

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R



Joseph BENSIMHON

Né le 22 janvier 1944 à FES (Maroc)

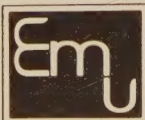
PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

SUR L'ETAT ACTUEL DES ASPERGILLOSES

PLEURO-PULMONAIRES

Président : M. TURIAF, Professeur

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

FACULTÉ DE MÉDECINE

UNIVERSITÉ DE LIÈGE

UNIVERSITÉ DE LIÈGE

1871

THÈSE

ANNEE 1871

DOCTORAT EN MÉDECINE



UNIVERSITY OF LEIDEN

LIBRARY

UNIVERSITY OF LEIDEN

UNIVERSITY OF LEIDEN

UNIVERSITY OF LEIDEN

UNIVERSITY OF LEIDEN

UNIVERSITY OF LEIDEN

UNIVERSITY OF LEIDEN

A la mémoire de ma mère

A mon père

A mes frères et soeurs

Qu'ils trouvent ici le témoignage
de mon affection et de ma gratitude.

A Monsieur le Professeur TURLAF

qui a bien voulu nous faire l'honneur
de présider cette thèse.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543714_0030

A Monsieur le Docteur Henri LE BRIGAND

pour l'excellent accueil qu'il nous a
réservé dans son service.

Qu'il trouve ici l'assurance de notre
profond respect.

A Monsieur le Docteur Georges FESLE

pour les conseils éclairés qui nous ont
guidé dans l'élaboration de ce travail.
Qu'il trouve ici l'expression de notre
profond respect.

INTRODUCTION

A propos de 70 cas et des recherches de laboratoires faites au Centre Chirurgical Marie Lannelongue, nous essaierons de faire la mise au point des connaissances actuelles sur l'Aspergillose Fleuro-Pulmonaire : maladie d'abord décrite par les Français, nous devons les premières études sérologiques aux auteurs Anglais, la thérapeutique employée de nos jours s'inspirant des travaux des Américains pour le traitement médical (Amphotericine B) et des Français pour le traitement chirurgical.

PLAN DE TRAVAIL

I - RAPPEL MYCOLOGIQUE

II - DESCRIPTION CLINIQUE DES ASPERGILLOSES :

- A - Pulmonaires
- B - Bronchiques
- C - Pleurales
- D - Complications chirurgicales

III - ETUDE SEROLOGIQUE

- A - Technique et résultats de :
 - 1.- La double diffusion en gélose
 - 2.- L'immuno-électrophorèse
 - 3.- L'immuno-fluorescence
 - 4.- La déviation du complément
- B - Discussion.

IV - LES ASPERGILLOSES PLEURO-PULMONAIRES SONT-ELLES PLUS FREQUENTES DE NOS JOURS ?

V - TRAITEMENT

- A - Moyens médicaux
- B - Moyens chirurgicaux
- C - Indications et résultats

VI - CONCLUSIONS.

HISTORIQUE

Les premières publications traitant des aspergilloses pleuro-pulmonaires remontent à la fin du siècle dernier.

- 1830 : DIEULAFOY, CHANTREMESSE et WIDAL font état de contaminations fréquentes des graveurs de pigeons par *Aspergillus Fumigatus*.
- 1893 : RENON consacre sa thèse à la "Pseudo-tuberculose aspergillaire". Il distingue deux variétés :
- . les aspergilloses secondaires associées à une affection pulmonaire notamment la tuberculose
 - . les aspergilloses primitives sans autre atteinte associée.
- 1913 : VAUDREMER découvre le pouvoir inhibiteur des extraits filtrés d'*Aspergillus Fumigatus* sur les cultures de B.K. (32).
- 1927 : MACATENE et NICAUD (17) font état de réactions allergiques de type retardé, obtenues par cuti-réactions chez des malades atteints d'aspergillose pleuro-pulmonaire.
- 1928 : PASTEUR-VALERY-RADOT et GIROUD signalent la présence de précipitines anti-*Aspergillus Fumigatus* dans les sérums des malades atteints d'Aspergilloses mais les cas étaient rares et la précipitation en milieu liquide inapte à un diagnostic de certitude.
- 1938 : DEVE donne une individualité clinique, radiologique et anatomopathologique au "Mégamycetome intra-bronchique" qu'il décrit comme : "une masse compacte de filaments mycéliens aspergillaires contenue dans une cavité pulmonaire qui communique avec au moins une bronche" (8).

A la même époque ANSLOW et RAISTICK (1) puis WAKSMAN (33) découvrent deux substances extraites de cultures d'*Aspergillus Fumigatus* : la Fumigatine et la Fumigacine qui s'avèrent posséder des propriétés antibiotiques surtout pour les germes gram positifs.

1951 : MONOD et PESLE (19) adoptent la dénomination d'"Aspergillome broncheectosiant" qui semble plus conforme à la réalité et expliquent le regain d'actualité de cette affection par la généralisation de l'antibiothérapie qui laisse des foyers lésionnels étendus détergés, favorables à une greffe aspergillaire secondaire.

Si tous ces travaux ont permis une meilleure connaissance clinique, radiologique et anatomo-pathologique des aspergilloses, ils ne permettaient pas de poser un diagnostic d'infection aspergillaire devant des tableaux parfois assez peu évocateurs.

En effet la présence d'*Aspergillus* dans les sécrétions bronchiques ou dans l'expectoration n'est pas obligatoire dans de véritables aspergillomes bronchiques. De plus, l'*aspergillus* étant une espèce très répandue dans la nature peut-être un simple contaminant des prélèvements.

Ce sont PEPPYS et Collaborateurs en Angleterre (23) qui ouvrent l'ère sérologique des aspergilloses. Ils démontrent la puissance antigénique de l'*aspergillus* sur des animaux de laboratoire et mettent au point une réaction antigène-anticorps objectivée par précipitation en gélose (méthode de OUDIN et OUCHTERLONY).

L'étude de sérums de malades montre des réactions similaires avec les sérums d'animaux préparés expérimentalement par injection d'antigènes.

SEELIGER en Allemagne (28) montre l'intérêt des méthodes de précipitation pour l'étude des antigènes de divers champignons pathogènes.

En France, en 1962, PESLE, SEGRETAİN et DROUHET (9) étudient les précipitations sériques en milieu gélifié au cours des aspergilloses.

En 1964, BIGUET-HAVEZ et TRANVANKY appliquent ces techniques et l'immuno-électrophorèse en gélose à l'étude des antigènes de diverses mycoses profondes.

A la même époque WEILL, PESLE et MEHL (35-36) au Centre Chirurgical Marie LANNELONGUE, mettent au point une réaction de déviation du complément (type Kolmer) pour la recherche des antigènes anti-aspergillaires.

Depuis 1967, DROUHET, SECRETAIN et CAMEY (10) étudient, à l'Institut Pasteur de Paris, une réaction d'immunofluorescence appliquée aux aspergilloses.

MYCOLOGIE

(d'après THOM et RAPER(29))

Les aspergilloses font partie de la classe des Ascomycetes, ordre des Plectaxia Plectascinae, famille des aspergillaceae, genre aspergillus.

Il en existe 14 groupes représentés dans le tableau ci-dessous :

Groupe A. Clavetus (tête en forme de bâton)				Stérigmate unique	
Groupe A. Glaucus (Perithioe jaune)					
Groupe A. Fumigatus		Ascoopore			
Groupe A. Nidulans (exospore rouge)	}	membrane conidiophore brunâtre	oell. Hülle	sans scléro- te	Coni- dio- phore lisse
Groupe A. Ustus					
Groupe A. Flavipes					
Groupe A. Versicolor					
Groupe A. Terreus					
Groupe A. Candidus					
Groupe A. Niger (têtes globuleux noirâtres)					
Groupe A. Wentii					
Groupe A. Tanarii				avec	
Groupe A. Flevus oryzae (têtes jaunes verdâtres)				sclé- rote	
Groupe A. Ochracens (têtes jaunes ôcres)	}	membrane conidiophore jaunâtre			Coni- dio- phore rugueux

Nous allons voir les principaux caractères de chacun de ces groupes.

1.- Groupe de A. Clavatus : colonies poussant à 20-24°C sur milieu de Czapek, planes ou légèrement ridées avec tendance à se mamelonner. Têtes conidiales longues en forme de bâton, bleu ou vert pâle, conidiophores incolores à paroi lisse.

Une seule rangée de sterigmates.

Conidies elliptiques, lisses.

2.- Groupe de A. Glaucus : colonies planes ou légèrement bombées formant un feutrage dense gris-vert (T° opt. 22-25°) périthèce jaune, globuleux, à membrane fine. Ascospore lenticulaire à membrane lisse ou rugueuse présentant une ligne équatoriale stricte. Tête conidiale plus ou moins abondante disposée en colonnes. Conidiophore à paroi lisse terminée par des vésicules en forme de dôme.

Sterigmates disposés en une seule rangée. Conidies elliptiques légèrement globuleux uniformément rugueux.

3.- Groupe de A. Fumigatus : colonies glauques franc devenant rapidement fuligineuses (T° opt. 37°). Tête conidiale vert foncé. Vésicules disposés sur la moitié supérieure du renflement. Sterigmates disposés sur une seule rangée. Conidiophores à paroi lisse verte (6-14 µ). Conidies globuleuses vertes (2-5 µ de diamètre).

4.- Groupe de A. Nidulaus : colonies planes très foncées. Têtes conidiales en colonnes courtes vert foncé avec deux rangées de sterigmates. Conidiophores lisses plus ou moins bruns sinueux terminés par des vésicules hémisphériques. Conidies globuleuses. Ascospores rouge pourpre avec une bande équatoriale.

5.- Groupe de A. Ustus : Colonies plus ou moins floconneuses blanches devenant vert olive à mesure qu'elles vieillissent (développement des structures conidiales) conidiophores lisses, jaunes brun. Têtes irrégulières rangées grossièrement. Vésicules hémisphériques. Sterigmates en deux rangées irrégulières. Conidies rugueuses de 3 à 5 µ rayées, de couleur bleu-vert ou vert olive. Présence de cellules de Hulle allongées, souvent incurvées.

6.- Cellulés de A. Flavipes : colonies formées d'un mycelium jaunâtre, chamois devenant brunâtre avec le temps. D'odeur putride. Conidiophores lisses légèrement jaunâtres. Têtes en forme de colonne blanche devenant progressivement vénéneuses. Vésicules globuleuses ou elliptiques. Conidies incolores lisses à membrane fine. Présence de cellules de Hülle hellicoïdales ou incurvées. Sterigmates incolores disposées en deux rangées.

7.- Groupe de A. Vesicolor : colonies plus ou moins floconneuses bleu-vert noircissant avec l'âge (T° ambiante).

Conidies hémisphériques globuleuses vertes ou bleu-verdâtres. Conidiophores lisses incolores (5 à 8 µ de diamètre) vésicules globuleuses, ovalaires ou elliptiques avec sterigmates radiés sur la moitié supérieure ou les trois quarts de la surface sur deux rangées. Spores globuleuses. Parfois présence de cellules de Hülle.

8.- Groupe de A. Terrens : colonies brunes planes ou marquées de sillons radiés peu profonds avec présence de saillies, mamelonnées au centre. Têtes cylindriques couleur chamois. Conidiophores lisses incolores. Vésicules hémisphériques avec deux rangées de stérigmates très fournies sur la moitié ou les deux tiers supérieurs. Conidies lisses globuleuses ou légèrement elliptiques.

9.- Groupe de A. Candidus : colonies blanches, jaunissant légèrement avec l'âge. Têtes conidiales blanches ou devenant jaunes crèmes de formes globuleuses. Conidiophores lisses incolores ou teintés de jaunes. Vésicules globuleuses. Sterigmates incolores, sur deux rangées. Conidies globuleuses, lisses. Sclérote parfois visible pourpre ou noire.

10.- Groupe de A. Niger : colonies poussant rapidement avec mycelium abondant incolore, les têtes conidiales noires, brun-noir, ou brun-pourpre donnant la coloration de la colonie. Têtes lisses et globuleuses. Conidiophores incolores ou teintés de jaune brun sur les tiers supérieurs. Vésicules globuleuses. Conidies rugueuses rayées de brun. Sclérote plus ou moins régulière, grise ou noire.

11.- Groupe de A. Wentii : colonies peu épaisses transparentes (T° opt.:ambiante)
Grandes têtes conidiales jaunâtres devenant vert-olive puis brunes à la lumière.
Conidiophores lisses ou finement rugueuses. Vésicules globuleuses incolores.
Sur toute la surface, sterignates disposées sur deux rangées, conidies ellipti-
ques lisses ou rugueuses selon les espèces, de couleur brun-jaunes. La sclérote
n'est pas toujours présente.

12.- Groupe de A. Tamazu : colonies poussant à T° ambiante, jaune, or, puis
brun-oranger à brun-olive. Conidiophores incolores rugueuses. Vésicules globuleu-
ses, occupant la moitié ou la totalité de la tête. Sterignates disposés sur 1
ou 2 rangées. Conidies rugueuses elliptiques ou piriformes. Sclérote pourpre ou
noire.

13.- Groupe de A. Flavus oryzae : colonies variant du jaune clair au jaune-vert
foncé. Conidiophores rugueuses incolores. Têtes hémisphériques ou globuleuses.
Sterignates disposées sur deux rangées. Vésicules hémisphériques de taille va-
riable. Sclérote allant du gris-brun au noire.

14.- Groupe de A. Ochraceus : colonies poussant rapidement de couleur jaune.
Têtes conidiales jaune soufre ou ôcre, globuleuses. Conidiophores jaunes. Ste-
rignates disposées en deux rangées. Conidies lisses ou avec membrane double
plus ou moins rugueuses. Sclérote souvent présente.

Les aspergillas sont des champignons saprophytes très répandus dans la natu-
re notamment à la surface des grains de céréales, sur les fromages secs, les
feuilles mortes, les sols et dans les poussières. On les rencontre chez un grand
nombre d'oiseaux domestiques (pigeon, poule...) ou sauvages (geai, corbeau) plus
rarement chez les mammifères (boeuf, mouton : au niveau de leurs poumons).

Les genres les plus fréquemment rencontrés en pathologie humaine sont :
A. Fumigatus, A. Glaucus, A. Nidulan, A. Niger; A. Flavus et A. Terrus.

CLINIQUE

Nous verrons successivement :

- 1.- Les aspergillozes pulmonaires
- 2.- Les aspergillozes bronchiques
- 3.- Les aspergillozes pleurales
- 4.- Les aspergillozes, complications chirurgicales.

I - LES ASPERGILLOSES PULMONAIRES

A - Formes aiguës

Signalées par KINDBERG (14) et décrites par BARIETY (2) elles restent exceptionnelles.

Elles donnent un tableau septicémique à début brutal avec température altération marquée de l'état général, toux répétée et expectoration abondante mucopurulente hémorragique.

La radiographie montre des opacités diffuses à type bronchopneumonique.

L'évolution se fait vers la mort par collapsus avec envahissement des viscères par le champignon.

B - Formes chroniques

Localisées ou diffuses, avec des foyers pseudo-tumoraux, elles se rapprochent de la forme décrite par MACAIGNE et NICAUD (18).

Ici, pas d'altération de l'état général, ni température, mais des expectorations sanglantes contenant des filaments mycéliens et des fructifications.

La radiographie montre des images de condensation rétractile, de fibrose pulmonaire. L'évolution est lente et émaillée de pneumothorax spontanés localisés.

L'examen histologique montre une forte sclérose pulmonaire avec des foyers d'infiltrations aspergillaires denses, entourés de zones broncho-pneumoniques.

Les bronches sont inflammatoires avec des foyers de dilatations. Enfin il existe des lésions d'endartérite oblitérante avec présence de filaments mycéliens dans les lumières vasculaires.

C - Formes pseudotumorales

Forme également exceptionnelle, nous nous référons ici à l'observation de BARIETY et POULET (2). La maladie débute par un aspect pseudopneumonique avec altération marquée de l'état général, fièvre à 40°, douleur thoracique, dyspnée, toux ramenant des crachats muco-purulents non hémorragiques. La bronchoscopie est normale. La bacilloscopie négative. Puis, la maladie prend le masque d'un cancer bronchique, avec fébricule à 38° le soir, V.S. accélérée (supérieure à 100), la radiographie montrant une cavité anfractueuse irrégulière à paroi épaisse avec de volumineuses adénopathies interbronchiques. C'est l'intervention qui permet le diagnostic en découvrant un "abcès mycélien" entouré d'une coque constituée d'une culture pure d'aspergillus en nappe, à l'intérieur des alvéoles.

II - LES ASPERGILLOSES BRONCHIQUES

A - La bronchite allergique

Evquée par HINSON-MOON et PLUMMER, elle a été reprise par BLANCO (3) en 1939. Par la suite, de nombreux travaux dont ceux de PASTEUR-VALERY-RADOT, SEGRETAIN et HALPERN ont montré son origine allergique. Ce syndrome réunit toux, dyspnée, petite hyperthermie et des images radiologiques variables et labiles. La formule sanguine montre une éosinophilie marquée.

Il faut signaler ici les travaux de TURIAF et Collaborateurs (31) sur les formes infiltratives aspergillaires chez l'asthmatique. Si la fréquence de présence d'aspergillus fumigatus dans l'expectoration ne possède guère de signification, ils l'ont rencontré plus fréquemment chez l'asthmatique (8%) que chez le non-asthmatique (3%) (PEPPYS). Parmi les nombreuses causes qui se trouvent à l'origine des pneumopathies infiltratives à cellules éosinophiles de l'asthmatique, Aspergillus fumigatus est probablement un des agents les plus fréquemment responsables, ceci par agression allergique en dehors de toute intervention "mécanique" ou irritative.

Ces formes paraissent se développer en proportions égales chez l'homme et la femme vers l'âge de 35 ans, chez des personnes dont l'asthme est déjà ancien (plusieurs années en général).

Le début de la pneumopathie infiltrative à cellules éosinophiles de l'asthmatique se signale dans la majorité des cas par la grande et subite recrudescence de l'état asthmatique : la dyspnée s'intensifie tandis que l'expectoration gagne rapidement en abondance, devient mucopurulente et contient parfois des pelotons compacts et cohérents de coloration brunâtre. La condition respiratoire prend souvent l'allure d'un état de mal asthmatique. La fièvre est constamment présente dès le début de la pneumopathie, autour de 38-38°5. Elle résiste aux antibiotiques et ne cède qu'aux cortisoniques.

L'examen du thorax révèle les manifestations habituelles de l'asthme en période d'activité.

La radiologie montre un ou plusieurs foyers infiltratifs, apparus simultanément ou développés dans de courts délais.

Les opacités siègent n'importe où dans les poumons, fréquemment parahilaires ou juxtamédiastinaux, leur situation étant indépendante des secteurs parenchymateux correspondant aux divisions bronchiques. Elles sont moyennement opaques et de densité inhomogène. Leurs limites sont mal tracées, floues, irrégulières.

Ces infiltrats sont remarquables par la rapidité de leur apparition.

L'évolution est subaiguë, traînante, lentement mais progressivement extensive, durant plusieurs semaines ou mois pendant lesquels la clinique reste inchangée, alors que s'aggravent l'asthénie et l'amaigrissement. Puis la résolution spontanée se fait lentement dans le sens inverse du développement des infiltrats, la condition asthmatique s'apaise, la fièvre s'atténue et l'état général s'améliore. L'épisode dure au total de 6 semaines à plusieurs mois, sous traitement.

Les signes humoraux sont dominés par la présence dans le sang d'une éosinophilie accrue (10 à 70%). Tandis que la leucocytose globale demeure à un taux normal. La vitesse de sédimentation globulaire est élevée (30 mm en moyenne).

De plus, il existe une augmentation du taux des anticorps anti-aspergillaires dans le sérum.

Cette pneumopathie aspergillaire de l'asthmatique possède la caractéristique de s'effacer promptement en quelques jours sous traitement cortisonique. De plus il existe une tendance naturelle à la récurrence dans les mois qui suivent parfois selon un rythme saisonnier (hivernal ou printanier). Elle se manifeste comme au cours du premier épisode dans les mêmes secteurs ou dans d'autres jusque là épargnés. Elles obéissent aussi bien au traitement cortisonique.

Ces infiltrats peuvent survenir au cours d'un coryza spasmodique ou être accompagnés de dilatations des bronches dans le territoire infiltré, de sténose bronchique par oedème et augmentation des sécrétions bronchiques pouvant provoquer des atélectasies ou des bronchomucocèles.

B - La bronchite mucomembraneuse

Se rapprochant de la forme de RENON, elle a été décrite par MEYER et RAPAUD (20) et LAHOURCADE (15).

Cette bronchite est caractérisée par des cultures aspergillaires intra-bronchiques accompagnées de réactions inflammatoires allergiques; on retrouve dans les bronches soit une culture en plaque, soit des moules bronchiques. Cliniquement, elle provoque des poussées de température avec toux, dyspnée, point de côté, crachats muqueux plus ou moins hémorragiques avec plaques de culture d'aspergillus. La radiographie met en évidence des condensations rétractiles en rapport avec l'obstruction bronchique. Les signes disparaissent avec le rejet des bouchons muqueux et réapparaissent quelques semaines après. Le diagnostic est affirmé par la bronchoscopie qui montre une muqueuse inflammatoire parfois ulcérée avec culture aspergillaire.

C - Grain aspergillaire (observations de RATON (27) et PESLE et TRIBOULET (25)).

Il s'agit ici d'un grain non fructifère formé seulement de mycélium pelotonné sur lui-même (forme de souffrance du champignon) développé en un point particulier de l'arbre bronchique, où la muqueuse est anormale; dans le cas de PESLE et TRIBOULET : cicatrice d'un cul-de-sac de bronche principale gauche après pneumonectomie, à l'endroit où un fil faisait saillie.

Cliniquement cette forme se traduit par des expectorations au cours de quintes de toux pénibles ramenant des débris de mycelium durs et secs (ne se cultivant pas). Les précipitines sont positives.

D - Aspergillome bronchectosiant ou intra-bronchectasique

C'est la forme la plus fréquemment rencontrée en clinique humaine. Elle serait l'aboutissant des formes précédentes (Thèse FAYARD - 12).

Individualisée en 1938 par DEVE (8) sous le nom de "Mégamycetome intra-bronchique". Par la suite, MONOD et PESLE (19) lui préfèrent celui d'"aspergillome intra-bronchectasique" qu'ils définissent comme "une masse mycélienne de taille variable développée dans une bronche ou une cavité pulmonaire préformée. Elle repose sur la muqueuse en l'érodant parfois mais reste toujours libre dans la cavité, surmontée d'un croissant aérien".

Dans sa forme typique, l'aspergillome se manifeste par des hémoptysies isolées, souvent de décubitus, sans fièvre ni toux ni dyspnée, parfois accompagnées de suppuration bronchique.

La radiographie montre une opacité uniforme peu dense, arrondie ou ovalaire surmontée d'un croissant clair, à bords fins donnant l'image classique en grelot, le plus souvent unique, le reste du poumon étant généralement sain.

La localisation est presque exclusivement apicale coïncidant ainsi avec le siège habituel des lésions tuberculeuses qui laissent des cavités susceptibles d'être colonisées par le champignon. Cependant, il a été décrit des aspergillomes chez lesquels il n'a pas été trouvé notion de cavité préexistante ce qui a fait faire la distinction entre aspergillomes primitifs et secondaires.

Sur les 70 cas vus au C.C.H.L., 62 fois on retrouve une cavité préexistante :

Nature de la cavité	Nombre
Tuberculose	44
Abcès	5
Exérèses antérieures	5
D.D.B. kystique	2
Kyste bronchogénique	1
Divers (dont 2 staphylococcies bulleuses)	5
TOTAL	62

TABEAU 1

Formes atypiques :

1.- Sans hémoptysies : ce sont alors des découvertes fortuites : 17 cas sur 70.

2.- Sans grelot : 12 cas

La radiographie montre alors soit une image cavitaire sans truffe , soit une image cavitaire peu opaque inhomogène avec parfois des microcalcifications. C'est alors un diagnostic d'intervention ou immunologique lorsque la répétition des hémoptysies et l'absence d'étiologie connue fait demander cet examen.

3.- Formes multiples : 2 fois 3 localisations.

Formes associées :

1.- A une tuberculose active non cavitaire :
4 cas. Ici l'aspergillome est souvent mort.

2.- A une cavité pulmonaire :
- Kyste bronchogénique : 1 cas
- Bronchectasies : 2 cas
- Bulles d'emphysème : 2 cas

3.- Enfin des formes suppuratives donnant un tableau de kyste pulmonaire infecté ou d'abcès chronique du poumon avec altération de l'état général, hyperthermie, expectoration purulente, vomique, fractionnée et disparition du grelot (1 cas).

III - ASPERGILLOSES PLEURALES

Ce sont des complications rares des affections pleurales.

Leur formation nécessite une poche préexistante communiquant avec l'air extérieur.

Sur les 8 cas vus au Centre Chirurgical Marie-Lannelongue (26) :

- 3 se sont développées sur une large mise à plat
- 3 étaient des surinfections de poches résiduelles après intervention chirurgicale : 1 décortication, 1 lobectomie et 1 pneumonectomie
- 2 compliquaient un pyopneumothorax perforé.

Dans tous les cas l'aspergillus a été retrouvé et cultivé. Nous verrons plus loin l'étude sérologique au cours de ces affections.

Cliniquement l'évolution est greffée d'hémorragies parfois cataclysmiques (1 fois) ou d'envahissement du tissu pleural, du médiastin ou de la paroi par le champignon (1 fois).

Celui-ci est retrouvée sous forme de culture en plaque, d'aspergillome ou de gâteau myélique avec fructifications au niveau de la plèvre.

IV - LES ASPERGILLOSES COMPLICTIONS CHIRURGICALES

En effet si les progrès de la chirurgie thoracique ont rendu d'énormes services dans le traitement des aspergillomes, elle peut créer elle-même les conditions de développement de telles affections.

A - Aspergillome pulmonaire

Sur les 70 cas vus au C.C.M.L., 6 fois la greffe aspergillaire s'est faite sur une cavité résiduelle due à une intervention thoracique antérieure.

Tableau 2

Intervention	Cause de l'intervention	Délai d'apparition de l'aspergillose
Nelson	Kyste inflammatoire	2 ans - 6 mois
L.S.D.	Tuberculose	14 ans
L.S.D.	Tuberculose	3 ans - 3 mois
Culmen	Tuberculose	11 ans
L.M.	Kyste bronchique	7 ans
Apicodorsal G.	Tuberculose	7 ans

Le délai d'apparition de l'aspergillose est variable mais à chaque fois les suites opératoires ont été émaillées de petits incidents : difficultés de réexpansions avec ou sans niveau liquide.

Pour ceux qui ont été réopérés on a retrouvé la fuite bronchique permettant la greffe aspergillaire.

Dans les 6 cas il s'agissait d'aspergillome.

B - Aspergillose pleurale

Sur les 8 cas vus plus haut 3 fois les malades avaient subi une intervention sur le thorax.

Tableau 3

Intervention	Cause de l'intervention	Délai d'apparition de l'aspergillose
Thymectomie	Thymome	2 ans - 6 mois
Pneumonectomie D.	Cancer	4 ans
L.S.G.	Cancer	1 an

Ici aussi il y avait des fuites bronchiques. Dans les deux premiers cas il s'agissait d'une pleurésie surinfectée par *Aspergillus*. Pour le troisième on a retrouvé une truffe aspergillaire.

MONOD, DIEUDONNE et TARDIEU (21) signalent également des aspergilloses pulmonaires post-éxérèses ou post-spelectomies et une forme particulière se greffant sur le moignon bronchique sous forme d'un enduit verdâtre aspergillaire. Le Japonais SAWASAKI en décrit 22 cas dont 10 ont été guéris en éliminant le fil de soie qui avait servi à la suture et par traitement endobronchique. On peut en rapprocher la forme de grain aspergillaire de PESLE et TRIBCULET.

Enfin signalons la possibilité de greffe aspergillaire sur l'endocarde après chirurgie à coeur ouvert (22).

S E R O L O G I E

Nous nous proposons dans ce chapitre d'exposer les différentes méthodes de recherches des anticorps aspergillaires par :

- 1.- Double diffusion en gélose
- 2.- Immunoélectrophorèse
- 3.- Immunofluorescence
- 4.- Déviation du complément

et d'analyser les résultats et leur évolution avec le traitement.

I - DOUBLE DIFFUSION EN GELOSE

Cette méthode a été découverte par PEPPYS (23) et reprise en France par EIGUET, HAVEZ et TRAN VAN KY (4) à Lille, DROUHET, PESLE et BIDET (9) à Paris.

A - Matériel et méthode

La réaction est effectuée dans des boîtes de Pétri (technique d'OUCHTERLONY) en milieu gélosé où l'on dépose d'un côté le sérum et de l'autre l'antigène. La précipitation se manifeste par l'apparition d'une ou plusieurs lignes opaques correspondant aux divers couples antigènes-anticorps.

a) Les antigènes : Ils proviennent de préparations diverses.

A l'Institut Pasteur de Paris ils sont de deux types :

1.- Antigène cellulaire (somatique) provenant d'un broyat de mycelium de culture jeune de 10 jours en milieu de Sabouraud agité à 30°. Après un premier broyage du mycelium lavé à l'eau distillée (broyeur à hélice) un deuxième broyage plus fin (broyeur à billes de Verre) permet la libération des antigènes cellulaires dans une solution salée à 1 g°/°. Le surnageant de centrifugation à 1000 tours/mn est dialysé contre l'eau distillée ensuite concentré dans une solution de Carbowax puis lyophilisé.

2.- Antigènes métaboliques : obtenus par filtrat de cultures stables en milieu liquide de Sabouraud, après une incubation de plus de 30 jours à 30°C. Ces filtrats sont également dialysés, concentrés, lyophilisés et utilisés comme les précédents à des concentrations de 30 à 100 mg/ml.

- Au C.C.M.L., les antigènes sont des extraits de cultures jeunes de 4 à 8 j d'*Aspergillus Fumigatus*, sur milieu de Raulin, extraits obtenus par plusieurs congélations à - 25° et décongélations brusques suivies de broyage au mortier.

b) Les sérums : récoltés après rétraction du caillot sont additionnés de quelques gouttes d'une solution de merthiolate à 1 pour 100 et conservés au congélateur à - 20°.

c) Immunodiffusion : elle se fait en boîte de Petri de 10 cm de diamètre remplie de gélose sur 5mm d'épaisseur avec un réservoir central de 12 mm destinés au sérum et des réservoirs périphériques de 9 mm destinés aux antigènes.

A l'Institut Pasteur, DROUHET utilise deux variantes :

- une microméthode avec des petits trous de 2 mm qui présente l'avantage d'une économie de matériel, d'une lecture plus rapide (16 à 24h) mais moins sensible pour les sérums faiblement positifs.

- Technique du gradient, étonnant des résultats plus fidèles. Dans un sillon central de 3 mm x 2 mm, on dépose le sérum à éprouver et dans des trous latéraux de 2 mm de diamètre on dépose les antigènes. Ces trous sont à une distance de 2,3,4 et 5 mm du réservoir du sérum. Les bandes apparaissent plus nettes devant certains d'entre eux à une distance qui varie suivant la teneur des anticorps de chaque sérum.

- Une autre variante consiste à opérer sur des petites plaques d'acétate de cellulose percées de micropuits. La même technique de diffusion permet l'obtention d'arc de précipitation en un temps plus court. De plus cette méthode présente l'avantage de pouvoir conserver les plaques de cellulose pour des comparaisons ultérieures.

B - Lecture des résultats

Elle se fait au bout de 48 heures mais il importe de la laisser de prolonger quelques jours de plus afin de tenir compte d'une éventuelle réaction retardée.

Les traits de précipitations typiques en ligne droite ou légèrement incurvés ne posent pas de problème de spécificité mais il est parfois nécessaire de recourir à une coloration. Les fausses réactions paraissent sous formes de nuages irréguliers (infection du sérum, hémolyse...), Celles dues au facteur protéique C sont dissoutes par le citrate de soude.

L'étude de 224 sérums par cette méthode à l'Institut Pasteur de Paris donne les résultats consignés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 4

Diagnostic	Nombre de cas	Précipitations	
		-	+
Aspergillome confirmé par l'intervention	58	9	49
Aspergillome bronchique non opéré (diagnostic clinique, Rx...)	161	0	161
Aspergillome avec pleurésie aspergillaire	5	0	5
TOTAL des aspergilloses	224	9	215
Affections non aspergillaires	200	200	0

La réponse négative observée dans certains cas était due soit à une mauvaise production d'anticorps chez des sujets âgés avec des troubles métaboliques (1 diabète, 1 lupus généralisé) soit à une localisation particulière : aspergillome dépourvu de contact intime avec la paroi bronchique.

Les 5 aspergillomes avec pleurésie aspergillaire présentaient des sérums particulièrement riches en précipitation, donnant plusieurs bandes de précipitation.

Au total donc sur 224 cas d'aspergillomes bronchopulmonaires, 215 ont été positifs et 9 négatifs.

Sur les 200 cas étiquetés "non aspergillaires" aucun sérum n'a montré de précipitations.

Les auteurs concluent en ce qui concerne l'intensité des réactions de précipitation, que des différences considérables ont pu être observées sur les sérums positifs suivant les préparations antigéniques utilisées et suivant le nombre de précipitations obtenues par antigène. La présence d'un seul arc de précipitation par la technique d'Ouchterlong nécessitant une immuno-électrophorèse, un nombre supérieur d'arcs pouvant être obtenu par cette méthode.

La présence d'un seul arc, le facteur C étant écarté, constitue néanmoins la preuve d'une infection aspergillaire mais il est alors nécessaire de répéter l'examen à un mois d'intervalle.

Par contre l'existence de deux arcs ou plus apporte la quasi certitude du diagnostic.

Les arcs les plus fréquemment rencontrés correspondent aux fractions C et J de l'école Lilloise.

Le nombre le plus élevé d'arcs étant obtenu dans les aspergilloses pulmonaires avec pleurésie aspergillaire.

Ces anticorps aspergillaires diminuent 2 à 3 mois après l'exérèse de l'aspergillome. Au cours d'un traitement antifongique par l'amphotéricine B une augmentation du nombre d'arcs peut être observée, en rapport avec la libération d'antigènes aspergillaires par lyse myélieuse.

Au C.C.M.L. 133 cas ont bénéficié de cette technique :

Tableau 5

Diagnostic	Nombre de cas	Précipitations	
		-	+
Aspergillomes confirmés par l'intervention	104	11	94
Aspergillomes non opérés (diagnostic clinique, Rx...)	20	0	20
Aspergillomes avec pleurésies aspergillaires	9	0	9
TOTAL aspergillooses	133	11	122
Affections non aspergillaires	364	361	3

Sur les 104 aspergillomes confirmés par l'intervention, 11 fois la réponse est négative. Ici il n'existait pas de contacts étroits de l'aspergillome avec la paroi bronchique.

Les 20 aspergillomes sans preuve chirurgicale ont tous montré des traits de précipitation de même que les 3 cas avec atteinte pleurale pour lesquels la réponse a toujours été franche : 3 fois 2 arcs, 3 fois 3 arcs et 3 fois 4 arcs.

Dans le dernier lot (affection non aspergillaire) sur les 364 sérums examinés on trouve 3 positifs :

- 1 fois il s'agissait d'un malade polytraumatisé, polytransfusé. La présence d'anticorps dans son sérum peut s'expliquer par l'apport sanguin des transfusions ou une infection aspergillaire silencieuse passée inaperçue.
- Les 2 autres malades atteints de cancer du poulmon n'ont pas été opérés au C.C.M.L. et on n'a pu vérifier la présence éventuelle d'une aspergilllose associée.

A la lumière de ces deux études, cette technique simple par sa réalisation s'avère cependant insuffisante, vu le nombre de cas d'aspergillomes confirmés non révélés.

Comme nous le verrons plus loin il n'est pas exclu de trouver quelques cas d'infections aspergillaires parmi les cas d'affections étiquetées "non aspergillaires" n'ayant pas fait leur preuve par cette technique.

II - IMMUNO-ELECTROPHORESE

En 1959 PEPPYS décèle la présence de précipitines par précipitation sur gélose et immuno-électrophorèse. Par la suite les travaux de l'école lilloise améliorent la technique. C'est leur technique que nous exposons ici.

A - Matériel et technique

1.- Antigène somatique (cellulaire) : les mycéliums de plusieurs espèces d'*Aspergillus* (*Fumigatus*, *Niger*, *Flavus*, *Nidulans*, *Niveus*, *Terreus*, *Effusus*) sont séparés par filtration sur Buchner puis lavés plusieurs fois sur filtre avec de l'eau distillée. Ensuite, broyage à 40°C (broyeur à couteaux à 17000 t/mn) (par fractions de 30 secondes pendant 6 minutes).

La suspension est homogénéisée à 4°C pendant 10 mn, par fractions de 2 mn en eau salée à 1°/°°.

Après lyophilisation on obtient l'antigène brut qui est broyé puis repris en eau salée à 1°/°°, agité à 5°C, pendant 15 mn, et centrifugé à 5°C (10 000t/mn) pendant 1 heure.

Le surnageant est récupéré, dialysé 7 h contre l'eau courante puis contre le polyvinyl pyrrolidone jusqu'à obtenir un volume final égal à 1/15^e du volume initial. Ce dialysat est lyophilisé et donne l'antigène cellulaire.

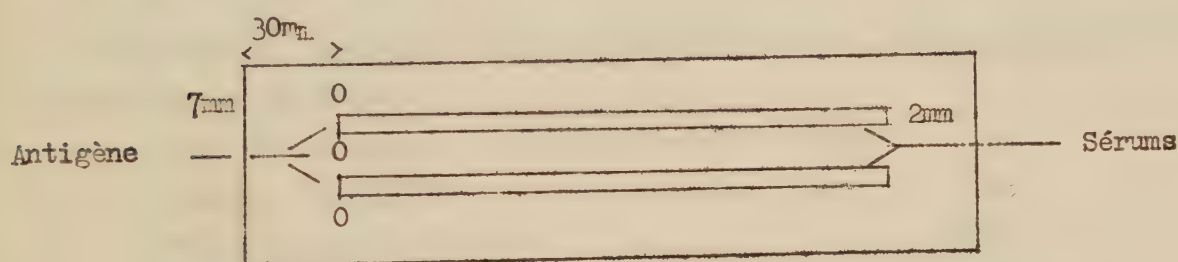
2.- Antigène métabolique : les milieux de cultures précédents sont recueillis après passage sur Buchner, puis dialysé 1 mn à l'eau courante puis pendant 4 jours à 5°C. Nouvelle dialyse et lyophilisation.

L'antigène standard est un mélange des deux précédents (1 pour 1).

B - Immunoélectrophorèse

Elle est faite selon la méthode de Grabbar sur une plaque de verre de 11cmx5cm. Le gel support est un gel d'Agarose à 0,9% dans du véronal sodé (pH : 8,2; force ionique : 0,1 mamp). Cette agarose est mise dans un bocher avec agitateur magnétique à 95° pendant 10 minutes.

On en dépose 10 ml par lame. Lorsqu'elle se solidifie on y fait 2 fentes et 3 puits :



L'antigène (20mg dans 0ml de tampon véronal) est placé dans les puits.

La migration se fait dans une cuve pendant 5h 30 sous une tension de 24 volts (du pôle - au pôle +). On prépare les fentes et on met le sérum concentré 0,3 cc par fente.

Le tout est placé dans une chambre humide une nuit puis deux jours au frigo. Puis lavage au sérum physiologique 3 jours de suite, déminéralisation, coloration à l'anido Schwarz et lavage à l'eau distillée, séchage au ventilateur pendant 3 jours.

Quand la fraction antigénique rencontre l'anticorps il se produit un arc de précipitation (les auteurs en observent jusqu'à 19).

C - Détection des activités enzymatiques des antigènes d'A.F. sur les arcs de précipitation

1.- Activité catalasique : la préparation de l'I.E.P. est déminéralisée dans une solution d'H₂O₂ à 5 vol. L'activité catalasique fait apparaître de très fines bulles d'O₂ emprisonnées dans le gel d'agarose au niveau du complexe

antigène-anticorps. Le temps de décomposition enzyme substrat étant très court il faut fixer immédiatement la plaque dans une solution acétique à 2% pour éviter l'éclatement des bulles d'O₂. Celles-ci précisent la localisation exacte de l'arc intéressé.

2.- Activité chymotrypsique : elle scinde la liaison peptidique dans laquelle est engagée le carboxyle d'un acide aminé aromatique. Lors de l'action de l'enzyme en présence du substrat (N-acétyl D.L. phényl alanine bêta naphthyl ester), le naphtol libéré est couplé avec un sel de diazonium pour donner un complexe coloré insoluble.

Après lavage rapide de la plaque déminéralisée à l'eau distillée on la plonge dans la solution :

N-acétyl-DL-phényl alanine-bêta-naphtyl-ester	5 mg
Dimethyl formamide	3 ml
Tampon tris Hcl pH 7,4	20 ml
Diazoblue	10 ml

Incubation 1 à 5 mn puis 2 ou 3 bains - lavages dans une solution acétique à 2% - Séchage à l'air à 37°C - Le complexe enzyme-anticorps apparaît rouge foncé.

Les auteurs utilisent la marche suivante :

- 1°) Etude du sérum en Ouchterlony
- 2°) Si faiblement positif : immunoélectrophorèse
- 3°) Si difficulté d'interprétation sur la nature du champignon : réaction enzymatique.

D - Résultats

Les auteurs constatent l'apparition d'arcs privilégiés désignés par les lettres C, F, J, M.

Sur 100 malades :

- 100 fois arc C
- 65 fois arc F
- 96 fois arc J
- 74 fois arc M

1.- Sujets indemnes d'aspergilloses :

Expectorations	Nombre de cas	Ouchterlong	I.E.P.
Aspergillus	34	16 +	34 -
Absence Asp.	145	39 +	145 -

2.- Sujets atteints d'aspergillomes intrabronchectasiques :

Sur 100 sérums les 4 fractions spécifiques C,J,I,F sont révélées dans la quasi-totalité des sérums les moins titrés (3 à 5 arcs). Le nombre des fractions communes augmentant proportionnellement à la richesse en anticorps des sérums testés.

Cette méthode d'immuno-électrophorèse s'avère techniquement difficile dans sa réalisation, de plus elle nécessite une quantité relativement importante d'antigène.

Si elle présente un avantage par l'analyse immuno-électrophorétique et la localisation des immunoglobulines sériques, elle a l'inconvénient de ne pas être quantitative.

Nous verrons dans les chapitres suivants les résultats obtenus par cette technique comparée à ceux de l'immunofluorescence et la déviation du complément.

III - IMMUNO-FLUORESCENCE

La technique d'immunofluorescence ayant montré son utilité dans le diagnostic de diverses mycoses profondes (30), DROUHET, CAMEY et SEGRETAIN de l'Institut Pasteur de Paris l'ont appliquée aux anticorps aspergillaires (10) (11). Nous exposons ici leurs travaux.

A - Technique

1.- Antigènes : suspension standardisée de fragments mycéliens de diverses espèces d'*Aspergillus* (*Fumigatus*, *Nidulans*, *Flavus*, *Niger*) provenant de cultures sur milieu liquide de Sabouraud. Agitées dans un agitateur mécanique (300 secousses/mn). L'ensemencement de ce milieu repart en fioles d'erlenmeyer de 125 ml sous un volume de 50 ml est effectué avec les spores d'une cultures sur gélose de Sabouraud. Les colonies mycéliennes non sporulées sont lavées à l'eau physiologique puis broyées soigneusement dans un broyeur à hélice pour obtenir des fragments mycéliens coupés courts, homogènes, conservant pour la plupart leur contenu. La suspension est diluée pour obtenir 4-5 fragments mycéliens par champ microscopique à l'objectif 40 lors de l'étalement d'une goutte sur les lames microscopiques minces (1 mm d'épaisseur avec deux cercles de 10 mm de diamètre gravés à l'aide d'un diamant).

La fixation des lames après dessiccation des frottis se fait par chauffage sur platine chauffante à 60°.

2.- Sérums : conservés à -20° avec ou sans addition de merthiolate (1/5000) ou azide sodium (1/1000), ils sont dilués au moment de l'emploi à partir d'une dilution au 1/10è dans du tampon phosphate sérum physiologique pH : 7,2, selon

une progression géométrique de 1/2 à 1/280. On ajoute 0,05 ml de chaque solution sérique sur chaque cerole du frottis. Incubation à température du laboratoire en atmosphère humide pendant 30 mn. puis lavage à l'eau physiologique tamponnée et additionnée de 0,05 ml de conjugué fluorescent antigermaglobulines humaines de l'E.P. au 1/100.

Les lames sont alors replacées en atmosphère humide pendant 30 mn puis après 3 autres lavages on monte dans la glycérine tamponnée au 1/10è sur lamelle fine.

3.- Lecture : à l'objectif x 40, à sec, au microscope à fluorescence avec condensateur à fond noir. Les filaments d'aspergillus ayant pris la fluorescence présentent une fluorescence jaune caractéristique de la paroi fongique.

L'intensité maxinale est notée +++, et l'absence de fluorescence a : a

La saturation des sérums avec les antigènes homologues ou hétérologues est effectuée en mélangeant un volume de sérum avec un volume de mycélium broyé, lavé, centrifugé.

Après contact de 2 H à 37° dans un bain-marie, on laisse à ,+2° pendant la nuit et après centrifugation, le surnageant est testé avec les antigènes homologues et hétérologues.

Les auteurs ont étudié une série de 111 sérums par technique et par I.E.P.

	Nbre de cas	I.E.P.	Immunofluorescence					
			1/10	1/20	1/40	1/80	1/160	1/320
Témoins sans atteinte pulmonaire	20	Arcs spécifiques:0	12	8	-	-	-	-
Affection pulmonaire sans preuve d'aspergillose	7	Pas d'arcs spécifiques	1	4	2	-	-	-
	23	Arc protéique anti C/O	2	13	7	1	-	-
Aspergillose confirmée	111	Absence d'arc : 4	-	-	-	1	-	3
		1 à 8 arcs : 107	-	-	25	34	34	14

Tableau 6

Sur les 111 aspergillooses confirmées, 4 malades dont les sérums étaient négatifs en ce qui concerne les anticorps précipitants anti aspergillus fumigatus, présentaient des anticorps fluorescents : 3 au 1/320, et 1 au 1/80.

Les témoins sans atteintes pulmonaires, sans précipitations, présentaient des anticorps à des titres bas : 1/10 à 1/20.

Chez les malades atteints d'affections pulmonaires sans preuve d'aspergillose l'absence d'arcs de précipitation s'accompagne de titre d'anticorps fluorescents de 1/10 à 1/40.

Par contre dans les infections aspergillooses confirmées ces titres sont de 1/40 à 1/320.

Les auteurs situent donc le seuil de positivité pour les anticorps fluorescents au 1/40è.

Le tableau suivant montre la corrélation entre les anticorps précipitants et les anticorps fluorescents dans les 111 cas précédents.

Nombre arcs	Nombre cas	I. fluorescence			
		1/40	1/80	1/160	1/320
0	4	-	1	-	3
1	29	9	9	7	4
2	25	6	7	5	7
3	21	3	9	9	-
4	13	2	2	8	1
5	9	2	4	2	1
6	5	1	2	1	1
7	1	1	-	-	-
8	4	1	1	2	-
TOTAL	111	25	35	34	17

Tableau 7

Le nombre d'arcs ne présente pas une relation étroite avec le titre d'anticorps fluorescents puisque des sérums de malades atteints d'aspergilloses ayant 1 ou 2 arcs de précipitation présentent des titres supérieurs à 1/160 alors que d'autres ayant 7 ou 8 arcs ne dépassent pas la dilution 1/160.

Le tableau ci-dessous montre les résultats obtenus dans 3 cas d'infections aspergillaires dues à des espèces différentes d'A.F.

- I.- Aspergillome bronchopulmonaire à A. Niger
- II.- Aspergillome à A. Flavus des fosses nasales et sinus maxillaires et ethmoïdales
- III.- Aspergillome pleuropulmonaire à A. Nidulans chez un jeune malgache atteint d'une déficience enzymatique des globules blancs.

Malades	Antigènes	Précipitations	I. Fluorescence					
			1/10	1/20	1/40	1/80	1/160	1/320
I (A. Niger)	A. Niger	3 arcs	++++	+++	++	+	+	-
	A. Fumigatus	0	++++	+++	++	+	+	-
	A. Flavus	0	+++	+++	++	+	+	-
	A. Nidulans	0	++	+	±	-	-	-
	A. Terreus	0	++	++	+	-	-	-
II (A. Flavus)	A. Flavus	2 arcs	++++	+++	++	++	++	++
	A. Fumigatus	0	+++	+++	++	++	+	±
	A. Niger	0	++++	+++	+	+	±	-
	A. Nidulans	0	+++	++	+	+	-	-
III (A. Nidulans)	A. Nidulans	2 arcs	+++	+++	++	++	++	+
	A. Fumigatus	2 arcs	+++	+++	++	++	++	+
	A. Flavus	0	+++	+++	++	++	+	+
	A. Niger	0	+++	+++	++	++	+	+

Tableau 8

Les réponses immunologiques en anticorps précipitants et anticorps fluorescents aux antigènes homologues et hétérologues montrent une réponse de groupe pour les anticorps fluorescents, alors que la réponse en anticorps précipitants

est plus spécifique, obtenue seulement avec les anticorps homologues pour les infections à A. Niger et A. Flavus, ce qui permet de dépister par la méthode des anticorps fluorescents des infections à aspergillus de différentes espèces.

Méthode relativement plus simple que l'I.E.P., l'immunofluorescence semble réservée aussi à des laboratoires spécialisés. Elle semble également offrir des avantages sur l'I.E.P. notamment la plus grande sensibilité que prouve l'étude précédente et surtout le fait qu'elle donne des résultats chiffrés permettant de suivre plus aisément l'évolution des titres d'anticorps et d'avancer ainsi un pronostic.

IV - DEVIATION DU COMPLEMENT

Depuis 1964, l'équipe du Centre Chirurgical Marie Lannelongue étudie les sérums suspects d'aspergilloses par déviation du complément (35) (36).

A - Principe de la réaction

Il s'agit d'une adaptation de la D.C. modifiée par Kolmer pour le diagnostic de la syphilis.

B - Matériel

1.- Antigènes : liquide de culture d'un aspergillus fumigatus isolé d'une pièce opératoire. Le champignon est cultivé pendant 60 jours à la température du laboratoire en liquide de Raulin. Le liquide est séparé du champignon et filtré sur filtre millipore stérilisant. Ensuite il est isotonicisé et titré par comparaison avec des lots précédents et lyophilisés.

2.- Complément : du commerce titre extemporanément comme pour la réaction de Kolmer.

3.- Globules rouges de moutons à 2%

4.- Sérum hémolytique du commerce

5.- Le sérum à étudier est inactivé par séjour à 56°C.

C - Réaction

	Réaction	Témoin sérum
Sérum inactivé	1	1
Antigène	3	-
Eau physiologique	-	3
Complément dilué	0,3 ml	0,3 ml

Séjour 15 à 18h au frigidaire à +4° puis 10 mn au bain marie à 37° puis :

	Réaction	Témoin sérum
Sérum hémolytique	3	3
Globule rouge de mouton	3	3

En pratique les auteurs effectuent des dilutions croisées réalisant dans chaque cas une réaction de déviation du complément avec sérum et antigènes aux proportions indiquées, les colonnes sans antigènes et sans sérums servant de témoins.

Dilutions des antigènes	0							
	1/64							
	1/32							
	1/16							
	1/8							
	1/4							
	1/2							
	Pur							
		Pur	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64

Dilution des sérums

D - Résultats

La réaction n'est considérée comme positive qu'en l'absence totale d'hémolyse (correspondant au +++ de la réaction de la syphilis).

L'antigène étant anticomplémentaire au 1/2 ou pur pour certains lots, les auteurs utilisent en pratique les résultats obtenus dans la colonne 1/8 de l'antigène.

Les recherches des anticorps anti-aspergillus dans les sérums étudiés par précipitation et D.C. nous ont donné les résultats suivants :

Tableau 9

	Nbre de cas	Précipitations	D.C.							
			- Pur	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128
Aspergilloses confirmées par l'intervention	54	Absence d'arc:14	5	3	4	1	1	-	-	-
		Présence d'arc:40	-	4	7	13	5	4	2	-
Aspergilloses non opérées (diagnostic clinique, Rx...)	10	Absence d'arc : 0	-	-	-	-	-	-	-	-
		Présence d'arcs:10	-	1	2	1	3	-	1	1
Total aspergilloses	64									
Autres atteintes pulmonaires	108	Absence d'arc:108	-	-	-	-	-	-	-	-

Sur 54 aspergilloses confirmées par l'intervention 14 ne présentaient pas d'arc de précipitation mais dans 3 de ces cas on retrouvait des anticorps déviant le complément : 3 au Pur, 4 au $\frac{1}{2}$, 1 au $\frac{1}{4}$ et 1 au $\frac{1}{8}$.

Cependant pour 5 véritables aspergillomes aucune des deux techniques n'a donné de résultats positifs à plusieurs examens successifs :

- 2 fois la truffe ne présentait pas de rapport intime avec les bronches.
La sérologie s'est positivée après l'intervention
- 2 fois la sérologie est toujours restée négative (dont 1 fois chez un éthylique ++)
- 1 fois il s'agissait d'un aspergillome à A. Niger.

Dans les 40 sérums présentant des anticorps précipitants et déviant le complément, les titres observés sont plus élevés : 4 au Pur, 7 au $\frac{1}{2}$, 13 au $\frac{1}{4}$, 5 au $\frac{1}{8}$, 5 au $\frac{1}{16}$, 4 au $\frac{1}{32}$ et 1 au $\frac{1}{64}$.

Les 10 aspergillomes non vérifiés par l'intervention ont tous donné des résultats positifs par ces techniques. Un de ces malades a présenté une D.C. positive au 1/128. Il s'agissait d'une triple localisation aspergillaire dans le lobe supérieur droit. (Les précipitines montraient 3 arcs).

La comparaison du nombre d'arcs de précipitation et des titres obtenus par D.C. ne montre pas de rapport très étroit comme pour les travaux de l'Institut Pasteur de Paris :

Tableau 10

Nombre d'arcs	Nombre de cas	D.C.							
		Pur	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128
0	9	3	4	1	1	-	-	-	-
1	21	4	7	7	1	2	-	-	-
2	12	1	1	4	4	1	1	-	-
3	12	-	1	1	2	2	3	2	1
4	4	-	-	1	1	-	1	1	-
5	0	-	-	-	-	-	-	-	-
6	1	-	-	1	-	-	-	-	-
TOTAL	59								

Ainsi un cas présentant 6 arcs de précipitation ne donne qu'un titre de 1/4 en déviation du complément alors qu'il n'y a que 3 arcs de précipitations pour un titre de 1/128.

Dans cette série deux aspergillomes étaient dus à des espèces différentes d'*A. Fumigatus*.

- 1 aspergillome bronchectasiant du à 1. Niger (ne poussant pas à la culture). Les deux sérologies ont été négatives
- 1 aspergillome bronchectasiant à *A. Flavus* opéré en 1965 qui continuera par la suite à rejeter des graines aspergillaires dans l'expectoration. Ici précipitines et anticorps déviant le complément étaient positives.

Cette technique de déviation du complément a été étudiée comparativement à l'immunoélectrophorèse par BLAUET, FRUIT, VENES et CAPRON (6).

L'antigène employé en D.C. est un mélange d'extraits de culture et soma de cultures menées durant 60 jours sur milieu de czapeck à 23°C.

Pour 70 malades atteints d'aspergilloses les résultats sont les suivants (tableaux 11 et 12 :

IEP	Nbre arcs	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	TOTAL
	Nbre cas	-	1	4	7	5	4	3	5	12	7	4	2	2	2	3	4	1	-	3	1	70
RDC	du titre	-	4	8	16	32	64	128	256	512												
	Nbre cas	13	7	7	7	12	11	11	1	1												

Tableau 11

Les auteurs obtiennent des taux maximums supérieurs à ceux du C.C.M.L.. Ce fait serait expliqué par la nature des antigènes utilisés par PESLE et WEILL : uniquement extraits de milieu de culture sur RAULIN qui serait de moins bonne qualité que ceux obtenus sur milieu semi-synthétique ou sur Czapeck.

D'une façon générale les sérums dont le titre en DC est égal ou supérieur à 1/64 permettent d'obtenir en IEP au moins 7 arcs.

Inversement, ceux dont le titre est inférieur ou égal à 1/32 ne permettent pas d'obtenir en général plus de 7 arcs en IEP.

Dans 5 cas les réactions en IEP de l'ordre de 7 arcs de précipitations se sont avérées négatives en D.C.

Cependant il faut remarquer que les auteurs considèrent comme négatives les DC dont l'inverse du titre est inférieur à 4. Or dans la série du C.C.M.L. 6 sérums au Pur et 13 au 1/2 se sont révélés être de véritables aspergillomes.

Il n'a d'ailleurs jamais été trouvé de fausses réactions positives par D.C. quelque soit le titre.

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Ny		1	2	2	1	2	-	1	2							2					
4				1	1	1	2	-	1			1									
8			1	1	1	1	1	2													
16				1	1				3	2											
32			1	2	1			1	2	1	1		1			1					
64								1	2	2	1	1		2	1		1				
128									2	2	2		1		2	1			1	2	
256																					1

Pour 20 autres malades suspects d'aspergilloses et donnant en IEP des réactions de 1 à 5 arcs avec absence d'arc C et réactions enzymatiques négatives, les auteurs ont étudié parallèlement leurs sérums par D.C. Les résultats sont groupés dans les deux tableaux suivants :

Tableau 13

IEP	Nbre arcs	0	1	2	3	4	5	6	TOTAL
	Nbre cas	0	6	4	5	3	2		20
RDC	Inverse titre	0	4	8	16	32			TOTAL
	Nbre cas	11	4	3	1	1			20

Tableau 14

D.C Inverse des titres	IEP Nombre d'arcs						
		0	1	2	3	4	5
Neg			4	2	2	1	2
4			1	1	2		
8				1	1	1	
16			1				
32							1
64							

Lorsque l'arc C est absent le nombre d'arcs ne dépasse pas 5 et les titres en D.C. ne dépassent pas 1/32 et rarement 1/8 (2 fois sur 20). De plus chez ces 20 malades 11 sont considérés ici aussi comme négatifs (inverse du titre inférieur à 4).

Pour un troisième lot de 118 malades adressés pour diagnostic immunologique d'une mycose pulmonaire les résultats sont consignés dans les deux tableaux suivants :

Arcs	Neg	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	TOTAL
I.E.P. Cas	73	8	8	6	3	2	1	2	4	-	2	-	4	2	1	1	1	118
DC Titre	Neg	4	8	16	32	64	128	256										TOTAL
DC Cas	39	6	8	2	4	4	1	4										118

Tableau 15

		I.E.P. Nombre d'arcs																
D.C. Inverse du titre		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
	Neg	67	6	6	5	2		1	1					1				
				10*	20*													
	4	4		10*						1								
	8	2	1		10*	1			1	2								
	16			1			10*											
	32											2		2				
	64		1				10*		1						1			
	128													1				
	256														1	1	1	1

Tableau 16

La mise en évidence des anticorps par I.E.P. est de 38% et par DC : 24,6%, la corrélation entre les deux méthodes étant assez bonne. Les réactions en DC

supérieures ou égales à $1/64$ intéressent des malades présentant en IEP au moins 8 arcs avec présence de l'arc C et réactions enzymatiques positives. Cependant 2 sérums positifs au $1/64$ présentent des IEP avec moins de 8 arcs (1 avec 5 arcs et présence de l'arc C, l'autre un seul arc avec absence d'arc C et réactions enzymatiques négatives).

Les sérums titrant moins de $1/32$ en DC sont en général ceux de malades présentant moins de 8 arcs en IEP.

Un malade présentant 12 arcs s'avère négatif en DC. A l'inverse 6 malades ne présentant aucun arc ont présenté des titres au $1/4$ (4 fois) et $1/8$ (2 fois). Tous les sérums donnant 5 à 8 arcs présentaient l'arc C. Dans ceux ayant moins de 5 arcs, 5 montraient la présence d'arcs C et des réactions enzymatiques positives. Enfin 4 sérums de malades porteurs d'aspergillomes diagnostiqués par IEP et traités depuis plusieurs mois ont été suivis par les deux méthodes. Les sérums donnaient en IEP des réactions faibles de 1 à 2 arcs avec absence d'arc C et réactions enzymatiques négatives. Trois d'entre eux étaient négatifs en DC, le quatrième donnant une réaction positive au $1/8$.

De cette étude les auteurs concluent que la D.C. est d'une sensibilité relative puisqu'elle ne met en évidence les anticorps que dans un nombre de cas inférieurs à l'IEP. Le choix de l'antigène leur paraît par ailleurs primordial (antigènes mixtes sur milieu de Czapek).

Signalons à ce propos, les travaux de Walter et Jones (34) sur un lot de 32 sérums provenant de 21 cas d'aspergilloses :

Au cours d'une étude analogue par IEP et DC aucun anticorps n'est observé dans les cas d'aspergilloses non confirmées. Par contre, avec les 84 sérums provenant de 14 malades porteurs d'aspergilloses confirmées, les anticorps fixant le complément sont observés 14 fois sur 84 et les précipitines en IEP 67 fois sur 84.

D.C. Inverse des titres							
		< 8	8-16	32-64	128-256	> 256	TOTAL
IEP : Nombre d'arcs	0	18	7	0	0	0	25
	1	0	1	0	0	0	1
	2	0	7	3	0	0	10
	3	0	1	15	1	2	19
	4	0	1	8	1	0	10
	5	0	1	10	1	0	12
	6	0	0	4	4	0	8
	7	0	0	3	4	0	7
	TOTAL	18	18	43	11	2	92

Tableau 17

Ces résultats se rapprochent plus de ceux du CCML que de ceux de l'école lilloise.

Avant d'essayer de tirer des conclusions des différents travaux que nous venons venons d'exposer nous présentons ici les quelques malades qui ont pu être suivis par précipitation en gélose et déviation du complément au CCML.

- Pendant la période post-opératoire il semble qu'il y ait une remontée des taux d'anticorps avant de redescendre progressivement : ce phénomène s'explique par une libération d'anticorps provoquée par l'opération :

Malades	avant	1 semaine à 1 mois
JOI...	+ 1/4	+ 1/16
VEN...	+ 1/4	+ 1/8
MIL...	neg	+ 1/2
STO...	+ 1/2	+ 1/16
HERV...	+ 1/4	+ 1/8
LAI...	+ 1/2	+ 1/16
MAR...	neg	+ 1/8

Tableau 18

La diminution des anticorps peut être très lente. On ne peut donc se baser sur les simples précipitines ou l'électrophorèse pour suivre l'évolution. L'aggravation s'accompagne d'une montée du taux des anticorps :

Malades	1er examen	2è examen
IFM...	1/2	1/16
DUC...	1/4	1/16
BUR...	1/32	1/64
CAT...	nég	1/2
JOL...	1/32	1/64

Tableau 19

- La guérison s'accompagne d'une diminution du taux des anticorps puis leur disparition complète.

Malades	1er examen	2è examen	3è examen	4è examen
JOI...	1/16	1/4	1/4	Nég
BOY...	1/16	1/4		
DEC...	1/2	Nég		
VEN...	1/8	1/2	1/2	1/2
CANT...	1/4	Pur	Nég	
STO...	1/16	1/4	Pur	
CAT...	1/2	1/2	1/2	Neg
DUN...	1/4	Neg		
FER...	1/8	1/4		
HERB...	1/2	Nég		
JOL...	1/64	1/64	1/16	
LAR...	1/2	1/2	Pur	
LEC...	1/32	Nég		
MAR	1/8	Nég		

Tableau 20

8 fois les sérums se sont négativés dans un délai de 16 mois maximum.

Pour ceux qui présentaient encore des anticorps une seule fois le délai après intervention était de 18 mois. Toutefois il n'était plus positif qu'au pur. On peut considérer que ce délai de 18 mois après l'intervention est le temps nécessaire à la négativation des sérums par la déviation du complément.

DISCUSSION

De l'ensemble des travaux que nous venons de voir, il résulte que la simple précipitation sur gélose est la méthode la plus facilement utilisable, mais aussi la moins sensible, les autres techniques permettant de mettre en évidence des anticorps antiaspergillaires dans des sérums négatifs par la méthode d'Cuchterlony. On peut cependant la considérer comme un examen de routine dans la mesure où la réponse est franchement positive.

L'immunoélectrophorèse elle nécessite un matériel important. La technique elle-même est complexe et longue à réaliser et demande une quantité relativement importante d'antigène avec la fréquente nécessité de concentrer les sérums deux ou trois fois pour obtenir une bonne sensibilité, ce qui en fait une méthode onéreuse. Strictement analytique, l'IEP permet l'analyse immunologique et la localisation précise des arcs pour les réactions enzymatiques.

Certes, le nombre d'arcs peut servir pour suivre l'évolution des anticorps mais leur intensité varie et l'appréciation quantitative est peu rigoureuse. Toutes ces raisons en font une méthode de recherche réservée à des laboratoires spécialisés.

L'immunofluorescence nécessite également un laboratoire spécialisé mais offre l'avantage de donner des résultats chiffrés facilement utilisables pour le clinicien.

Comme la déviation du complément, dont la réalisation est à la portée de nombreux laboratoires elle permet de juger de l'efficacité du traitement et de détecter une éventuelle rechute.

Les auteurs lillois concluent de leur étude (6) à une meilleure sensibilité de l'IEP par rapport à la D.C. et attribuent ceci à la nature des antigènes

utilisés (milieu de culture + extrait sonatique) cultivés sur milieu de Ozapek. Nous avons signalé que dans cette étude, les réactions en DC ne sont considérées comme positives que si l'inverse du titre est supérieur ou égal à 4, alors que pour les sérums examinés au CCML, tout ceux dont l'inverse du titre était de 2 ou 1 se sont avérés être des aspergillomes vérifiés par l'intervention.

Pour WALTER et JONES (34) la DC donne de meilleurs résultats que l'IEP. De même DROUOT, CAMEY et SEGRETAIN (10 et 11) trouvent l'immunofluorescence plus sensible que l'IEP.

Ces variations dans les résultats peuvent trouver leur explication dans les différences de réalisations techniques des réactions par les auteurs mais aussi dans la nature même des antigènes utilisés. L'utilisation d'antigènes standards est en effet souhaitable.

De toutes façons ces différentes méthodes ne se substituent pas les unes aux autres mais se complètent. Les précipitations sur gélose avec la caractérisation des activités enzymatiques permettent une bonne analyse des arcs et l'exploration sur une même préparation d'une batterie d'antigènes variés.

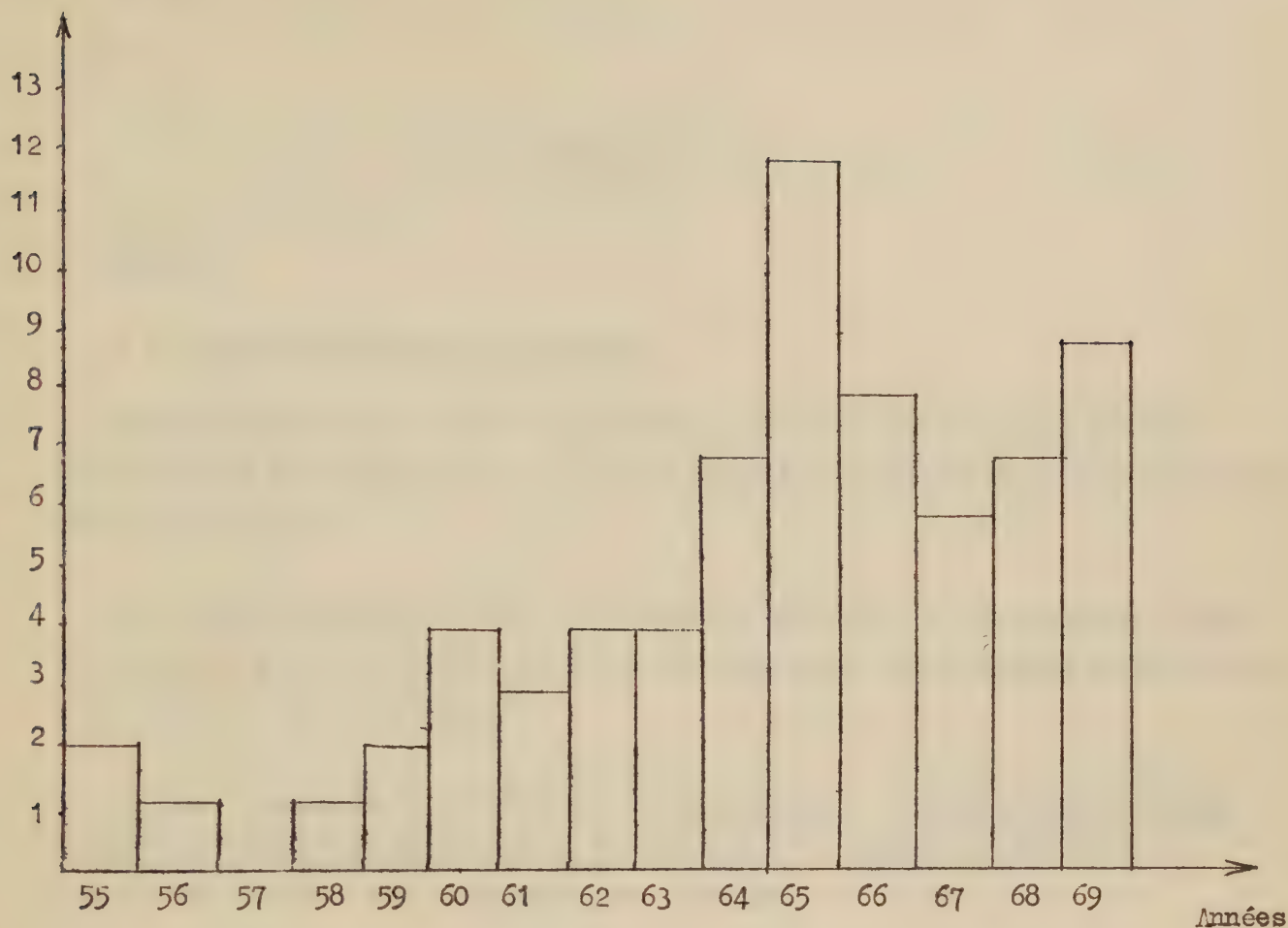
L'immunofluorescence et surtout la déviation du complément, méthodes quantitatives permettent d'émettre un pronostic.

Au demeurant, ces réactions sérologiques ne font qu'apporter un argument diagnostique supplémentaire à confronter à la clinique et la radiologie, les cas douteux nécessitant plusieurs examens successifs si possible par plusieurs techniques.

A la lumière de ces différents travaux peut-on conclure à une augmentation de la fréquence des aspergilloses ?

Pour la série des 70 malades vus au CCML composée uniquement d'aspergilloses susceptibles d'être opérées la répartition annuelle se fait comme suit :

Nbre de cas



On note une relative augmentation après 1963. La meilleure connaissance de ces affections et la pratique de plus en plus fréquente des examens sérologiques font que le diagnostic est plus souvent évoqué et de ce fait les malades plus souvent confiés aux chirurgiens. Mais cette augmentation de fréquence s'explique également par la généralisation de l'antibiothérapie qui laisse des cavités pulmonaires détergées permettant une greffe aspergillaire.

TRAITEMENT

I - MEDICAL

A - Les antibiotiques antifongiques

Leur action in vitro sur l'*Aspergillus* a donné un grand espoir pour le traitement de l'aspergillose, mais les résultats thérapeutiques obtenus sont assez limités. En effet :

1.- La mycostatine par voie orale est peu absorbée par la muqueuse digestive. Par voie parentérale elle provoque des réactions d'intolérance et en aérosols elle donne peu de résultats.

2.- Les essais de traitement par la Pimafucine et l'antifongique Bayer donnent des résultats discutables. Ce dernier s'il arrête les hémorragies n'a que peu d'effet sur l'aspergillome lui-même.

Reste l'Amphotéricine B. Son emploi par voie générale doit être suivi de près, car elle risque de provoquer des phlébites, des chocs thermiques avec parfois collapsus. De plus, elle entraîne une augmentation de l'urée sanguine avec dépôt calcique dans les tubules rénaux.

Il est nécessaire de s'assurer en premier lieu de la bonne fonction du foie et des reins. Puis, on commence par une perfusion lente, en intraveineuse stricte, de sérum glucosé avec 5 mg d'Amphotéricine B. Si elle est bien tolérée augmenter progressivement la dose pour atteindre 1 mg/kg tous les 2 jours en associant de l'aspirine, des corticoïdes et du phénergan. Ceci pendant 6 semaines. La surveillance hépatique et rénale sera hebdomadaire. Ces précautions étant prises, l'Amphotéricine B donne de bons résultats du moins dans les formes diffuses.

Elle peut également être utilisée par voie locale en instillation bronchique au cours de bronchoscopies répétées ou par ponctions dans les formes localisées pleurales accessibles. La tolérance est bonne et les résultats satisfaisants.

Pour les formes allergiques, le traitement est celui d'un asthme grave : cortisone 30-40mg par jour pendant 2 semaines puis diminuer progressivement jusqu'à l'arrêt au bout de 5-6 semaines.

B - L'acide epsilon amino-caproïque : Hémocaprol

L'hémorragie étant le symptôme essentiel de l'aspergillome pose parfois des problèmes urgents. Le bilan de coagulation de ces malades étant le plus souvent normal, c'est dans la physiologie même du champignon qu'il faut en chercher l'explication : en effet l'aspergillus sécrète une kinase activatrice du plasminogène qui déclencherait une fibrinolyse.

L'hémocaprol en neutralisant l'activateur contenu dans la sécrétion aspergillaire (PESLE et TRIBOULET - 24) s'avère être une arme efficace contre l'hémorragie tant en traitement préventif que curatif. A côté de cette propriété anti-hémorragique l'Hémocaprol présente en plus l'avantage d'être un anti-allergique efficace. De plus sa tolérance est bonne.

En urgence il est administré en I.V. jusqu'à 4 grammes suivi d'une perfusion de 2 grammes dans du sang, du plasma ou du sérum glucosé ou salé en 2 ou 3 heures.

En traitement d'entretien : 1 ampoule buvable jusqu'à 4 fois par jour.

II - CHIRURGICAL

Nous nous basons ici sur une enquête de LE BRIGAND, PESLE et SAAD (16).

Le traitement chirurgical reste encore le seul valable en milieu d'aspergillome.

Les techniques employées sont nombreuses, l'indication dépendant de la fonction respiratoire, l'exérèse devant être la plus limitée que possible.

Pour la série du C.C.M.L. les interventions se répartissent comme suit :

Tableau 21

Interventions	Nbre	Opérations		Suites		DECES
		faciles	difficile	faciles	difficiles	
Spolectomie	6	4	2	5	1	
Segnontectomie	9	8	1	3	6	2
Bilobectomie	3	1	2	3		
Lobectomie	40	27	13	28	12	
Pneumonectomie	5	4	1	3	2	1
Pneumotomie capitonnage	5	3	2	3	2	
TOTAL	68	47	21	45	23	3

Les problèmes rencontrés au cours de ces interventions sont dus aux remaniements tissulaires au contact des lésions entraînant : difficultés du décollement pariétal, difficulté de l'ouverture du plan de clivage une fois le poulmon libéré, les difficultés rencontrées dans la libération du pédicule pulmonaire sont souvent considérables. Les ganglions inflammatoires qui ensarrent l'artère, l'épaississement ou la sclérose de sa gaine, ou la symphyse de celle-ci sur la bronche, rendent la dissection artérielle bien souvent difficile, sinon périlleuse et obligent parfois à un travail laborieux si l'on veut éviter un déchirement vasculaire. Il faut ajouter à cela les difficultés liées à l'insuffisance respiratoire et à l'hémorragie, classique en chirurgie thoracique.

Les difficultés des suites se sont ainsi réparties en :

- 3 décès : 1 par insuffisance hépatique aiguë avec hémorragie, 1 par cachexie inexplicquée (1 an après l'intervention), le troisième étant décédé 1 an après sa sortie de récidiye de cancer.

- 7 hémorragies graves dont 4 ont nécessité un décaillotage et 3 fibrinolyse dont 1 décès par hépatite aiguë

- Les 14 restants ont présenté : une fistule bronchique, des difficultés de réexpansion (3 fois) des épanchements liquidiens (4 fois).

La date de l'intervention présente un problème important. Il s'agit parfois d'un problème vital, et il est illusoire d'attendre la fin de l'hémorragie. Le but à atteindre doit être l'exérèse du territoire malade, mais il est parfois impossible de libérer le poumon. Le plus sage est alors de faire une pneumotomie-capitonnage, une exérèse étant toujours possible dans un deuxième temps. On peut également utiliser cette technique dans les formes multiples ou bilatérales dont l'exérèse obligerait à un sacrifice parenchymateux important et parfois disproportionné avec les troubles dûs à la maladie elle-même. La pneumotomie permet dans ces cas un traitement médical local.

Pour les autres malades, la technique à appliquer dépend de l'importance des lésions, la spéléotomie étant réservée aux insuffisants respiratoires, ou aux formes bilatérales, comme la pneumotomie-capitonnage.

CONCLUSIONS

1) Maladies de description française, nous avons vu que les aspergilloses pleuro-pulmonaires gagnaient du terrain dans nos régions, cette augmentation de fréquence étant due pour les aspergillomes :

- aux séquelles de tuberculose traitées par les antituberculeux
- aux séquelles de la chirurgie, certaines étant de véritables complications de la chirurgie thoracique.

2) A cet effet, nous disposons de quatre techniques sérologiques :

- a) Recherche de précipitations : examen de routine pas toujours suffisant
- b) Déviation du complément permettant un dosage des anticorps pour la surveillance de l'évolution
- c) Immunofluorescence : examen spécialisé également quantitatif
- d) Immunoélectrophorèse : technique difficile et chère utile pour la recherche.

3) Nécessité de disposer d'antigènes standards pour la réalisation de ces techniques.

4) Pour le traitement :

- a) Les formes allergiques relèvent de la cortisone
- b) Les aspergillomes :
 - l'hémocaprol rend de grands services à chaque fois qu'il y a hémorragie (en pré, per ou post-opératoire)
 - l'Anphotéricine B par voie générale utilisée avec précaution détecte les lésions

- La chirurgie restant le traitement de choix :

- . Exérèse limitée du territoire malade quand elle est possible
- . Pneumotomie-capitonnage dans les autres cas.

Vu, le Président de Thèse :

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur TURIAT

Professeur CASTAIGNE

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ANSLOW-RAISTRICK
Studies in the Biochemistry of micro-organisms
Bio. Chem. J. 1928, 32, 687.
- 2 - BARIETTY, POULET
Manifestations bronchiques et pulmonaires des aspergillooses autres que l'aspergillome
J.F. Med. et Chir. Th. 15, 543-555 1961.
- 3 - BLANCO
Les mycoses bronchiales en les astmaticos
Rev. Ass. Med. Arg. 53, 1105, 1939.
- 4 - BIGUET, HAVEZ, TRAN VAN KY, CAPRON
Ann. Inst. Pasteur 1962, 102-328.
- 5 - BIGUET et Coll.
Diagnostic biol. des aspergillooses pulmonaires : sous presse.
- 6 - BIGUET, FRUIT, VERNES, CAPRON
Réaction de fixation du complément et immunoélectrophorèse appliquées au diagnostic de l'aspergilliose pulmonaire
Rev. Immuno.Thérap. anti-microb. 22-66 1969.
- 7 - BIGUET et Coll.
Mycopathies Mycol. Appl. 26, 241, 1965.
- 8 - DEVE
Megamycetome intrabronchique
Arch. Med. Chir. App. Resp. 1938, 5, 337.
- 9 - DROUHET-SEGRETAİN, PESLE, BIDEF
Valeur de la recherche des précipitines sériques en milieu gélifié pour le diagnostic de l'aspergillome pulmonaire
J.F. Med. et Ch. Thor. 1963, 17, 655.
- 10 - DROUHET, CAMEY, SEGRETAİN
Annals P. (sous presse)
- 11 - DROUHET, CAMEY, SEGRETAİN
Rapport présenté au Colloque du Xè Congrès International de Microbiologie Mexico 1970.

- 12 - FAYARD
Contribution à l'étude de l'aspergillome bronchique
Thèse Médecine Paris 1962 (voir bibliographie)
- 13 - GERNEZ, RIEUX, BIGUET, VOISIN, CAPRON, TRAN VAN KY
Diagnostic immunologique des aspergilloses broncho-pulmonaires
Presse Méd. 1963, 71, 31, 1541.
- 14 - KINDBERG
Tumeur mycosique du poulmon, pseudo-cancereuse : aspergillose pulmonaire
P. Med. 92, 1894, 1936.
- 15 - LAHOURCADE
Conception nouvelle de l'aspergillose pulmonaire
Les aspergilloses superficielles.
Path. et Biol. 10, 21-22, 1962.
- 16 - LIBRIGAND, PESLE, SAADE
Problèmes chirurgicaux de l'aspergillome broncho-pulmonaire
Presse Med. 50, 1961, 2261-2263.
- 17 - MACAIGNE, NICAUD
Recherches sur les réactions antigéniques dans l'aspergillose
C.R. Soc. Biol. 1927, 96, 446.
- 18 - MACAIGNE, NICAUD
Presse Méd. 1926, 34, 401.
- 19 - MONOD, PESLE, MEYER
Aspergillose bronchectosiant
Sem. Hôp. Paris n° 61, 1957.
- 20 - MEYER, RAPAUD
Atélectosies pulmonaires par aspergillose bronchique obstructive
J.F. Med. Chir. Thor. 16, 757, 1962.
- 21 - MONOD, DIEUDONE, TARDIEU
Aspergillose pulmonaire post-opératoire
J.F. Med. Chir. Thor. 5, 575, 1966.
- 22 - NEWMAN
Aspr. Endocarditis after open heart surgery
J. Th. and Card. vol.48 n° 4 Oct.1964
- 23 - PEPPYS, RIDDEL, CITRON
Clinical and immunology significiance of aspergillus fumigatus in the
sputum
Am. Rev. of Resp. Dis. 1959, 80, 167.
- 24 - PESLE, TRIBOULET
Traitement des hémorragies dans l'aspergillose pulmonaire
Presse Med. 72, 18, 1964.

- 25 - PESLE, TRIBOULET
Grain aspergillaire bronchique
J.F. Med. et Chir. Thor. 1er Juin 1965 Tome 23 p. 104.
- 26 - PESLE-HUMMEL, TRIBOULET
Aspergilloles pleurales
Revue de Tuberculose et Pneumologie 1967, 31, 7, 1079-1082.
- 27 - RATON
Ulcerations bronchiques par aspergillose
Les bronches, 1964, XIV, 387.
- 28 - SEELIGER
Z.F. 141 110.
- 29 - THOM, RAPER
A manual of aspergilli
1945 (Waverly Press).
- 30 - AMEROISE THOMAS
Immunofluorescence dans le diagnostic direct et indirect des parasitoses
Thèse Médecine 1963 Lyon.
- 31 - TURIAF, BATTISTI, NIMOR
Manifestations broncho-pulmonaires de l'aspergillose chez l'asthmatique
Le Poumon et le Coeur Tome XXVI n° 5 1970.
- 32 - VAUDREMER
Action de l'extrait filtré d'aspergillus fumigatus sur le bacille tuberculeux
C.R. Soc. Biol. 1913, 74, 278.
- 33 - WAKSMAN
Aspergillus Fumigatus and Aspergillus Clavatus and their antibiotics substances
J. Bact. 1943, 45-233.
- 34 - WALTER, JONES
Serologic tests un diagnosis of aspergillosis
Dis. Chest. 1968, 53, 725.
- 35 - WEILL
Contribution à l'étude sérologique des aspergilloles
Thèse Médecine Paris 1964.
- 36 - WEILL, PESLE, MEHL
Diagnostic des affections à aspergillus par déviation du complément
Ann. Biol. Clin. 1969, 27-87.

